

## 特異な構造を有する生物活性天然物 vicenistatin, salinosporamideA, pentenocinB の全合成研究

著者	福田 隼
号	44
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬第542号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/57036">http://hdl.handle.net/10097/57036</a>



# 論文内容要旨

自然界には特異な分子構造に基づいて、有用な生物活性を発現する有機化合物が多く存在する。このような化合物の量的供給，あるいはその関連誘導体を用いた作用機序の解明を通じて，有機合成化学は薬学研究に多大な貢献をしてきた。今回，著者は特異な構造を有する生物活性天然物 vicanistatin, salinosporamide A, pentenocin B を標的化合物として以下の研究を行った。

## 1. 抗腫瘍活性天然物 vicanistatin の合成<sup>1)</sup>と構造活性相関研究

Vicanistatin (1) は 1993 年に放線菌 *Streptomyces halstedei* から単離された 20 員環マクロラクタムである (Figure 1)。現在までに，vicanistatin (1) は各種培養腫瘍細胞に対して細胞毒性を示すことが報告されているが，その詳細な作用機序は未だ明らかにされていない。また，本化合物は最近，動物細胞に対して巨大な液胞形

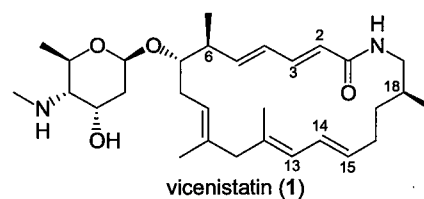
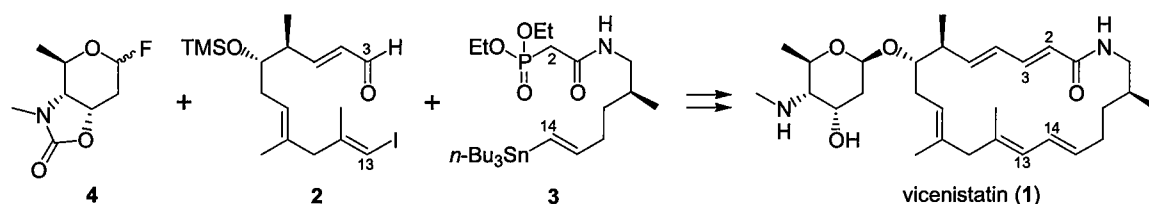


Figure 1

成を誘導することが発見されたが，抗腫瘍活性との関連やその作用機序は不明である。上記の背景のもと，本化合物の生物活性発現機構の解明を指向して，vicanistatin (1) およびその類縁体を合成するための効率的かつ柔軟な合成経路の開発を行った。さらにこれらの類縁体を用いて，アグリコン部分の構造活性相関研究を行った。

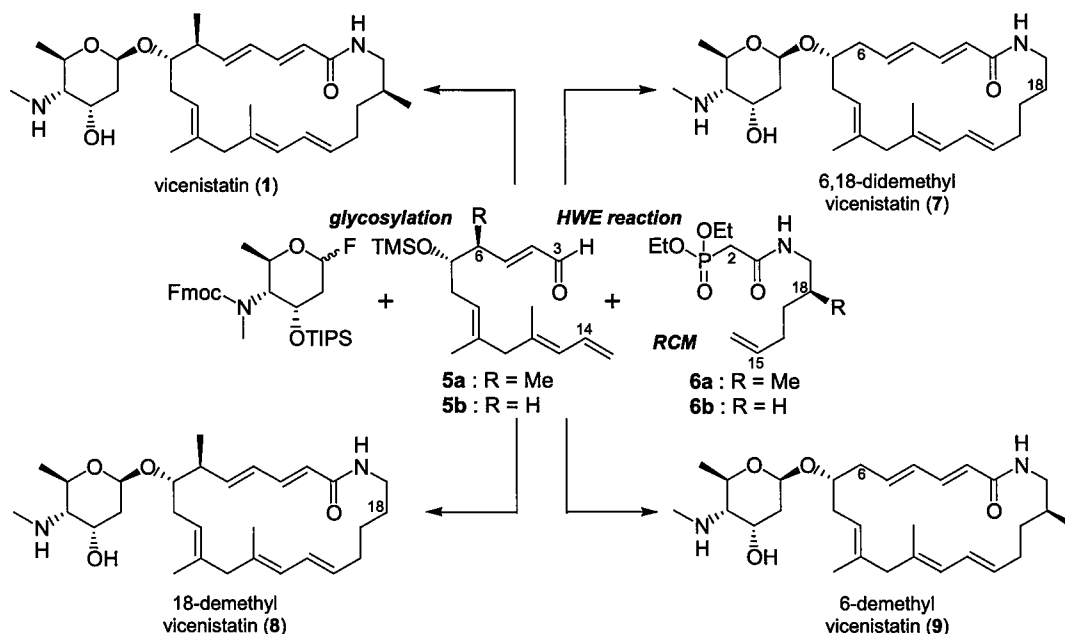
市販品から各々 9 工程，10 工程で合成したエナール 2 とホスホネート 3 を C2-C3 間の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により連結し，次に C13-C14 間の分子内 Stille カップリングを行うことで vicanistatin (1) のアグリコン部分を構築した (Scheme 1)。続いてフッ化糖 4 とグリコシル化を行い，vicanistatin (1) の第一世代合成を達成した。しかし，本合成経路は鍵反応である分子内 Stille カップリングが低収率 (<20%) でしか進行しないという問題点を残していた。



Scheme 1

そこで，この問題点を解決すべく，新たなマクロラクタム構築法として閉環メタセシス (RCM) 反応を鍵反応とする第二世代合成を計画した (Scheme 2)。すなわち，合成中間体として新たにエナール 5a およびホスホネート 6a を想定し，C2-C3 を連結後，C14-C15 間を閉環メタセシス (RCM) 反応で連結する計画である。同時に，アグリコン部分の構造活性相関を計画し，エナール 5a と 6 位にメチル基を持たないエナール 5b，およびホスホネート 6a と 18 位にメチル基を持たないホスホネート 6b を組み合わせ

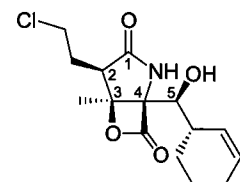
せることで、6,18-didemethyl vicenistatin (7), 18-demethyl vicenistatin (8), 6-demethyl vicenistatin (9) の合成も計画した。実際の合成では環化前駆体がポリエン化合物であるにもかかわらず、鍵反応である閉環メタセシスはすべて良好な収率 (49-65%) で進行し、低収率であった大員環形成反応の問題点を解決することができた。また、合成した vicenistatin 類縁体の構造活性相関の結果から、抗腫瘍活性と液胞化誘導活性は完全には相関しないことが明らかになった。



Scheme 2

## 2. プロテアソーム阻害活性天然物 salinosporamide A の全合成研究<sup>2)</sup>

Salinosporamide A (10) は 2003 年に海洋性放線菌 *Salinospora* 属 CNB-392 から単離構造決定された天然有機化合物である (Figure 2)。Salinosporamide A (10) は *cis* 縮環したピロリドン-β-ラクトン骨格と、2つの4置換炭素を含む計5つの連続不斉中心を含む複雑な構造を有しており、プロテアソームに対して強力な阻害活性を示すとともに、種々のがん細胞に対しても強い細胞毒性を示すことも報告されている。本研究では salinosporamide A (10) およびその誘導体の量的供給を目指して、本多-Reformatsky 反応を鍵反応とした全合成を行った。

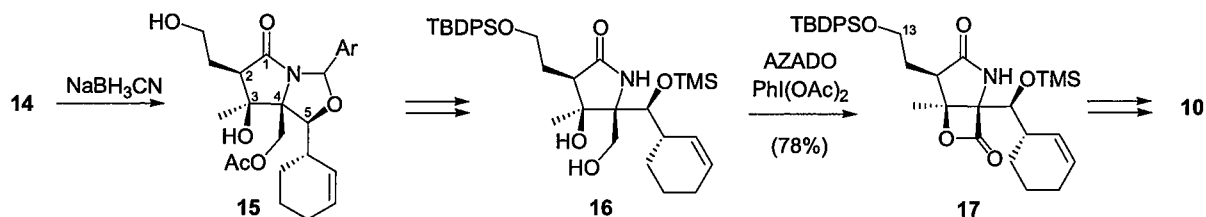


salinosporamide A (10)

Figure 2

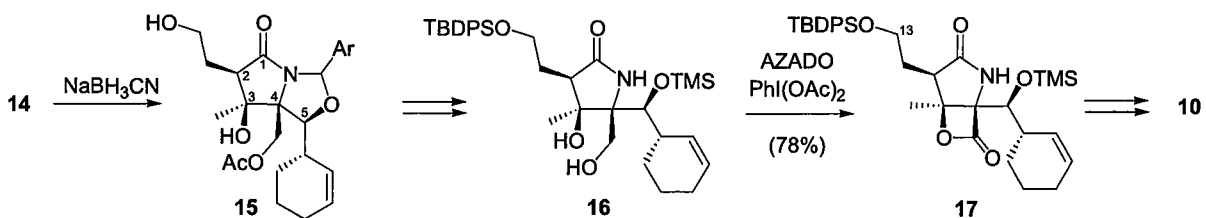
Salinosporamide A (10) の全合成を目指して Garner's アルデヒド 11 より 17 工程で 12 を合成した (Scheme 3)。この化合物を本多-Reformatsky 反応に付すと、望む 14 とその C2 ジアステレオマー 13 が得られた。13 は DBU で処理すると 14 へ異性化可能であった。

続いて 14 のオキサゾリン環を  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  で還元すると、生成したアミンがラクトン環のカルボニル基と反応した γ-ラクタム 15 が生成した (Scheme 4)。この化合物を 5 工程で 16 へと変換した後に、



Scheme 3

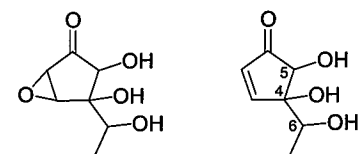
AZADO 酸化により一挙に  $\beta$ -ラク톤を構築し、最後に 13 位に Cl 基を導入し salinosporamide A (10) の全合成を達成した。



Scheme 4

### 3. Caspase-1 阻害活性天然物 pentenocin B の合成と立体配置の決定<sup>3)</sup>

Pentenocin A (18) および B (19) は 1999 年に糸状菌 *Trichoderma hamatum* FO-6903 から単離された天然有機化合物であり、抗炎症性サイトカインである interleukin-1 $\beta$  の産生に参与するシステインプロテアーゼ caspase-1 に対して阻害活性を示すことが報告されている。これらの天然物の相対および絶対配置は不明のままとなっていたため、pentenocin 類の構造を全合成によって決定することとした。



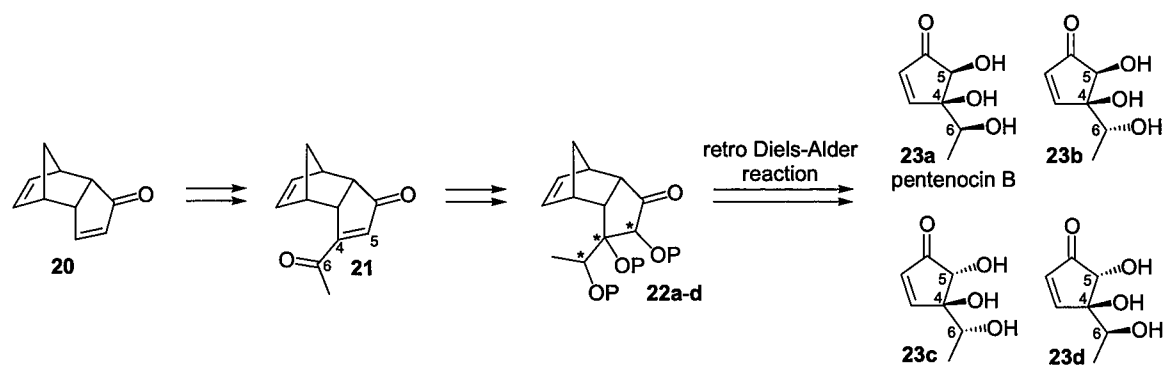
pentenocin A (18)    pentenocin B (19)

Figure 3

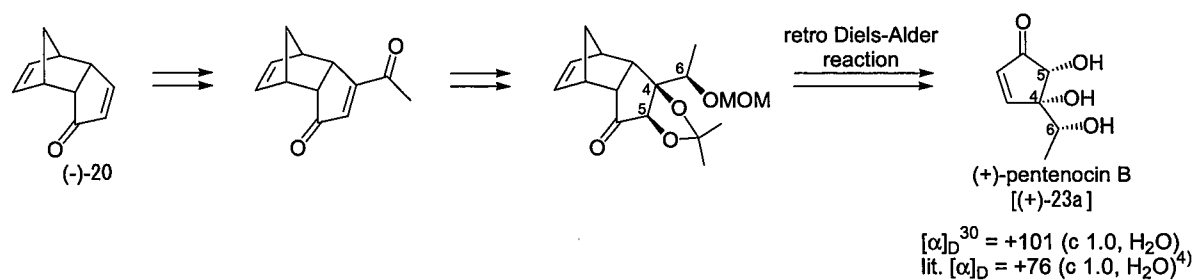
まず, pentenocin B (19) の相対配置の決定を行った。ラセミ体のケトジシクロペンタジエン (KDP) (20) から誘導されたエンジオン 21 を合成し、かご型化合物固有の反応性を利用して水酸基が立体選択的に導入された 4 種類の 22a-d を得た (Scheme 5)。4 種類の 22a-d に対して retro Diels-Alder 反応を行うと可能な 4 種のジアステレオマー 23a-d すべてを合成することができた。天然物とのスペクトルデータの比較により、天然の pentenocin B (19) は 23a に示した相対配置を持つことが分かった。

続いて, (-)-KDP [(-)-20] を出発原料として, Scheme 5 と同様に, (+)-pentenocin B [(+)-23a] を合成した (Scheme 6)。合成品と天然物との比旋光度の比較から絶対配置は (4*S*, 5*R*, 6*R*) と決定した。

特異な構造を有する生物活性天然物 vicanistatin, salinosporamide A, pentenosin B の全合成研究に取り組み、初期の目的を達成した。本研究において見出された有機化学的知見、および活性試験に関する知見は有機化学および創薬化学の発展に貢献するものと考えている。



Scheme 5



Scheme 6

#### 参考文献

- 1) H. Fukuda, S. Nakamura, T. Eguchi, Y. Iwabuchi, N. Kanoh, *Synlett* **2010**, 2589.
- 2) Y. Sato, H. Fukuda, M. Tomizawa, T. Masaki, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* **2010**, *81*, 2239.
- 3) T. Sugahara, H. Fukuda, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1744.
- 4) Private communication with Professor S. Omura.

## 審査結果の要旨

自然界から見出される生物活性有機化合物は、有機化学における創造性の触発を通じて分子薬学の発展を駆動してきた。本論文の著者は、特異な分子構造と生物活性を特徴とする3種の天然有機化合物に着目し、有機合成化学的手法を駆使して、これらの化合物に潜在する創薬化学的可能性を追究した。

各種培養腫瘍細胞に対して細胞毒性を示すことに加えて、最近、動物細胞に対して巨大な液胞形成を誘導することが発見された20員環マクロラクタム天然物 *vicenistatin* の特異な生物活性発現機構の解明を指向して、本化合物の効率的かつ柔軟な合成経路の開発に着手した。鋭意検討の結果、Horner-Wadsworth-Emmons 反応と閉環メタセシス反応を鍵とする *vicenistatin* の収束的経路を確立するに至った。本経路により多様な誘導体を種々合成し、アグリコン部分の構造活性相関を検討した結果、アノマー位が  $\beta$ -配置であることと、20員環マクロラクタムが抗腫瘍活性発現に重要であること、そして液胞化誘導活性と抗腫瘍活性には相関がないという新知見を得ることに成功した。

強力なプロテアソーム阻害活性を有することから新規抗腫瘍剤リードとして注目されている *salinosporamide A* の不斉全合成を達成した。大量入手可能な Garner's アルデヒドを出発物質とし、本多-Reformatsky 反応による連続不斉4置換炭素構築の鍵反応とする本合成経路は、*salinosporamide A* を特徴付けるクロロエチル置換基部分への多様性付与を可能とする点で既存の合成法を相補するものである。

抗炎症性サイトカインである interleukin- $1\beta$  の産生に関与するシステインプロテアーゼ caspase-1 に対して阻害活性を示す天然物 *pentenocin B* は、相対および絶対配置不明のまま報告されていた。著者はケトジシクロペンタジエン合成素子の新たな機能性の開発を機軸として、その世界初の全合成を達成し、その相対および絶対構造を決定した。

以上、著者は、特異な分子構造と生物活性を特徴とする3種の天然有機化合物の全合成を通じて、有機合成化学における有用な新知見を見出すとともに、その分子薬学的展開の基盤構築に貢献した。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。